

DI

⑤ 日本国特許庁(JP)

⑥ 特許出願公表

⑦ 公表特許公報(A)

昭61-500914

⑧ 公表 昭和61年(1986)5月8日

⑨ Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	序内整理番号	審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	部門(区分)	3(2)
A 61 K 31/135 9/10 31/135	ADU ADA	7330-4C 6742-4C 7330-4C※				(全4頁)

⑩ 発明の名称 経皮投与用抗エストロゲン薬剤

⑪ 特 願 昭60-500496

⑫ 出 願 昭59(1984)12月21日

⑬ 翻訳文提出日 昭60(1985)9月19日

⑭ 国際出願 PCT/EP84/00436

⑮ 国際公開番号 WO85/03228

⑯ 国際公開日 昭60(1985)8月1日

優先権主張 ⑰ 1984年1月20日 ⑱ フランス(FR) ⑲ 84/00827

⑳ 発 明 者	モベ・ジャービス、ビエール	フランス、エフ・92210 セン・クルード (オート ド セーヌ)
㉑ 出 願 人	モベ・ジャービス、ビエール	フランス、エフ・92210 セン・クルード (オート ド セーヌ)
㉒ 出 願 人	クテン、フレデリク	フランス、エフ・75005 パリ (セーヌ)、アベニュー デ ゴブリ
		ン 6

㉓ 代 理 人 弁理士 野河 信太郎

㉔ 指 定 国 A T (広域特許), B E (広域特許), C H (広域特許), D E (広域特許), D K, F R (広域特許), G B (広域特許), J P, L U (広域特許), N L (広域特許), S E (広域特許), U S

最終頁に続く

## 請求の範囲

1. 活性物質が 1- (p- (β-ワメチルアミノエトキシ) フェニル) -トランス- 1- (p-ヒドロキシフェニル) -2-フェニルプロ- 1-エンからなり、経皮的に投与できる水性アルコールタイプのゲルとして存在する抗エストロゲン薬剤。
2. ゲルがカルボキシビニルポリマー、トリスタノールアミン、エタノール及び水のような賦形剤を含有する請求の範囲第1項による薬剤。
3. 加えて、相乗効果を有するプロゲステロンが配合され、経皮的に投与できる水性アルコールゲルとして存在する請求の範囲第1項又は第2項の例が1つによる薬剤。
4. 製剤中活性物質とプロゲステロンの割合がほぼ 1:10 である請求の範囲第3項による薬剤。
5. 製剤中活性物質とプロゲステロンの割合がそれらのそれぞれのレセプタ分子に対して決めた値に従属する請求の範囲第3項又は第4項による薬剤。
6. 局所用用である請求の範囲第1-5項の例が1つによる薬剤。
7. 乳房の性状、とくに乳房の同化及び癌化を含む状態の治療用である請求の範囲第8項による薬剤。

## 明 細 書

## 経皮投与用抗エストロゲン薬剤

この発明は、抗エストロゲン剤に関し、これにある型の薬剤、特にホルモン従属型の乳癌の腫瘍の治療に適用できるものである。

現在、経皮的に投与できる抗エストロゲン、すなわちタモキシフェンと称され、"ノルバデックス (Nolvadex)" の名で市販されている 1- (p- (β-ワメチルアミノエトキシ) フェニル) -トランス- 1,2-フェニルプロ- 1-エンからなるものが知られている。しかし、エストロゲンレセプタ特に乳房のエストロゲンレセプタのレベルで抗エストロゲン活性を有するには、この化合物を 1日あたり 10~30 mg 経口投与する必要がある。これが有害な副作用、ことに熱原の産生等の原因となる。この値がタモキシフェンの使用を大きく制限することになる。

その上、経口投与されたタモキシフェンは、肝臓を經由する際に多数の代謝物に代謝され、この中には 1- (p- (β-ワメチルアミノエトキシ) フェニル) -トランス- 1- (p-ヒドロキシフェニルプロ- 1-エン (816) )、または 4-ヒドロキシタモキシフェン、これはタモキシフェンの分子レベルでの活性型であるものが含まれる。一方、この 4-ヒドロキシ代謝物が直接経口投与されるとタモキシフェンより速やかに分解されるとみられ、この理由から、このルートで投与することは無効である。加えて、4-ヒドロキシ代謝物は、エストロゲンレセプタのレベルでの抗エストロゲンとして、タモキシフェンより 20~100 倍活性であることも知られている。しかし、経皮的

Cited Ref. 1

## 特表昭61-500914(2)

以外に、経口又は経腸口投与すると、このものが腸液中に吸収され、とりわけ乳剤の脂肪的な送達剤の原因となる。

高濃に、この 4-ヒドロキシタモキシフェン誘導体は経口投与用、または経腸口投与が可能な抗エストロゲン剤として記載されているが、投与薬は往時に制限されている。上記したように、経口投与は、化合物そのものが肝臓の存在により分解されるため効能が制限されるとみられる。一方注射では該化合物が血行中に入り全身系の効果を通して上記の脂肪的な吸収への効果を発揮する。

文献、即ち Chemical Abstracts (米国、オハイオ、コロンバス)、第90巻、第9号 (1984年9月1日) 第9頁の 82884 KとEur. J. Cancer Clin. Oncol. 1981年、第17巻、第9号、第1663~5頁、M. S. Iyengar "マウス乳癌に対するモノヒドロキシタモキシフェンの効果" には、シスまたはトランス型が特許せずにモノヒドロキシタモキシフェンの性質と投与については皮下ペレットとしてこれから経皮投与のものではないことに言及している。

本出願人によるホルモン性ステロイドをアルコール溶液で経皮的に投与した際の代謝についての最近の15年間の研究によれば、短い有効半減期を有するステロイド類を経皮投与すると、同じステロイドの経口投与または経腸内投与でさえレセプター領域での有効濃度が確保されて肝臓で代謝されるのに対し、ターゲット器官に直接に接近されることが例証できた [Journal of Clinical Investigation (米国) 1970年、第49巻、第31頁]。このように示された肝臓バイパスがテストステロンで

初めて例証され (Journal Clinical Endocrinology and Metabolism (米国) 1968年、第28巻、第437頁)、次いで、プロゲステロンについて証明された [Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (米国) 1969年、第29巻、第1930頁及び1974年、第38巻、第142頁、及びフランス特許出願A-2515041号]。プロゲステロンの場合には、このステロイドをアルコール溶液または80%濃度の水性アルコールゲルで投与すると、皮膚バリアを通過 (10%) した化合物は48時間経過後保持されたことを証明することができた。これに反し、経口的な場合は投与量の80%が肝臓の最初の通過で分解される。

ここから本出願人は、全身系効果をあげるため、4-ヒドロキシタモキシフェン誘導体を経皮的に投与する研究を行い、漸くべきことに、80%濃度のアルコール溶液で、この化合物を経性の乳房腫瘍のある皮膚に適用すると皮膚バリアを通過しうること及びこの主要のリセプター分子に取り込まれることを観察した。本出願人は、経皮的に、タモキシフェンは、経皮ルートでその 4-ヒドロキシ誘導体に経皮化されず、これは乳剤がその変換に必要な酵素をもちないからであることを観察した。

この発明によるタモキシフェン由来の抗エストロゲン薬剤は、その活性物質が 4-ヒドロキシタモキシフェンと名付けた 1-(p-(β-グメチルアミノエトキシ)フェニル)-トランス-1-(p-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルプロ-1-エンからなり、経皮的または経腸的に投与できる水性アルコールゲルとして存在し、薬理学的に有効である。

4-ヒドロキシタモキシフェンは、エストロゲンリセプターのホルモン部位をブロックする性質 (抗エストロゲン作用) に加えて、乳癌の増進を栄養質 (trophic quality) に含まれる他のホルモン、プロゲステロンのリセプターへの刺激作用を有することが常態として受け入れられている。結果として、本出願人は、4-ヒドロキシタモキシフェンとプロゲステロンを同時に経皮投与すると3つの相違的かつ相補的な作用、すなわち抗エストロゲン作用、プロゲステロンリセプターの刺激及びプロゲステロンレセプターがそのホルモンで占有され活性が阻害される、が現われることを証明した。

事実、プロゲステロンはそれ自身のレセプターに結合し、活性化する。かくして、プロゲステロンとエストロゲンはそれらのターゲット器官のレベルで拮抗性であるので、相乗作用がもたらされる。

皮膚バリアーと 4-ヒドロキシタモキシフェンを交差 (crossing) することは、活性乳剤を切開24時間前に、トレーサー用量のトリチウム標識 4-ヒドロキシタモキシフェンをアルコール溶液で用いて例証された。実験室で行った研究により、4-ヒドロキシタモキシフェンは、その原型でホルモンレセプターに結合する蛋白質構造のレベルで現れることが分かった。このことから、このレベルでエストロゲン活性を有し得るものである。少量の放射線が未反応物質 (3%) に代謝される。平行して、放射線の関与でのこの同じ物質を皮膚体の皮膚に適用し、この物質の投与後15日間尿中に現われる放射線を計った。尿中の減少割合から、物質が弱くかつ徐々に分解されることが示される。

循環血中では、ごく短時間の物質が検出できるのみで、従って解毒がない。この物質が肝臓に運ばれ、そこで不活性化されるのが副次的効果としてある。

他の実験では、トレーサー用量のトリチウム標識プロゲステロンを 4-ヒドロキシタモキシフェンと同じ条件下で投与した。プロゲステロンは同様にその原型で現われ、一部プロゲステロンに結合しかつ一部代謝された。血中には放射線がなく、尿中には実験後36時間に各経路のプロゲステロン代謝物が現われた。プロゲステロンは特殊なリセプターに取り込まれかつそこで殆んど不活性化されると推測付けうる。

4-ヒドロキシタモキシフェンとプロゲステロンはアルコールに溶解し、皮膚から吸収されうるものである事実から、これらの化合物を経皮投与に使用するアルコール性ゲルとして存在させることを可能とし、出願人の研究によれば経皮吸収率はプロゲステロンが10%、4-ヒドロキシタモキシフェンが1%に近いものであることが例証されている。それ自体公知のやり方で、このアルコール性ゲルには、プロゲステロンを 4-ヒドロキシタモキシフェンに加えて、パッキングや経皮浸透に必要な各種添加剤、特に "カルボポール®"、エチルアルコールや水を含む。投与すべき製品の1日用量は、薬剤の吸収率及び 4-ヒドロキシタモキシフェンとプロゲステロンをそれらのレセプター分子のレベルで現るに足る量によって容易に計算される。

この発明による経皮投与用のゲルの構成を次に実施例によって挙げるが、これによって限定されるものではない。

## 特表昭61-500914(3)

プロゲステロン	1.5g
4-ヒドロキシタモキシフェン	0.15g
カーボール 834 <sup>®</sup>	1g
トリエタノールアミン	1.5g
95%濃度エチルアルコール	50ml
水	加えて 100g

(カーボール 834は、活性カルボキシ基を有するカルボキニルポリマーで、アミンとの反応性エマルジョンを形成するのに適する。)

これらの製品を乳房 (breast) に経皮投与すると選択的に乳腺に蓄積され、血液循環中に無視である割合で排出される。得られる効果は、経口投与の際の効果と逆で、経口投与では高い血清濃度が低い局部濃度を有するため得られるはずである。経皮投与の場合に、その割合は投与部位の近くで最大で、血漿中や肝臓では最小である。従って、この技術は上記の要件、すなわち可能な治療効果 (乳房の癌腫) を有し、有害な副作用がない局所用抗エストロゲン薬に合致するものである。

かくして、4-ヒドロキシタモキシフェン/プロゲステロンの局所投与技術は、特異なターゲット器官で抗エストロゲン効果を最大に生ぜざるように適合する。この薬体に於ける副作用はなく、寧ろプロゲステロンは、肝臓を經由するとき完全に分解するので経口時に用いられない。

4-ヒドロキシタモキシフェン/プロゲステロンの組み合わせは、癌腫増殖の因子であるエストロゲン濃度を生体外で阻害し、同時にプロゲステロン活性を改善するものである。これらは、

上記のゲル製剤の成分のそれぞれを別々に投与して達せられない相乗的かつ補足的な作用である。

4-ヒドロキシタモキシフェンの製造はそれ自体公知であり、たとえばロバートソン及びカサゼンキーレンボークンの記載した合成 (J. Org. Chem, 1982, 47, 2387; J. Steroid. Biochem, 1982, 15, 1) の改良法に従って得ることができ、それは次の工程で行われる。

1) 1-( $\beta$ -ジメチルアミノエトキシ)- $\alpha$ -エチルデオキシベンゾインと 1-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)フェニルマグネシウムプロミドとの反応、

2) 上記とは別に、1,2-ジフェニル-1-アタノンの水酸化による 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-1-アタノンの生成、

3) 生成物(1)と(2)の反応で、1-( $\beta$ -ジメチルアミノエトキシ)フェニル-1-( $\beta$ -2-テトラヒドロピラニルオキシ)フェニル-2-フェニルアタノ-1-オールを生成する、

4) メタノール/塩酸での加水で、1-( $\beta$ -ジメチルアミノエトキシ)フェニル-1- $\beta$ -2-ヒドロキシフェニル-2-フェニルアタノ-1-エン (= 4-ヒドロキシタモキシフェン、シスとトランス異性体の混合物) を作る、

5) シス・トランス異性体をクロマトグラフィーで分離し、一定活性のものに結晶化させる。

ここに記載の識別は、乳房の状態、ここに乳房の活性及び高性をも含む状態の増殖への適用が見出されている。

この発明は、説明の目的でのみかつそれに附随されることなく記述され、何らかの有用な改良がこの発明の範囲をはなれることなくなし得ることは理解されるであろう。

## 国際調査報告

PCT/JP 84/0054

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (1) International Classification of Patents (IPC) Class 61K 31/12 (2) Japanese Classification (JCL) Class 61K 31/12 (3) Japanese Classification (JCL) Class 61K 31/12 (4) Japanese Classification (JCL) Class 61K 31/12	
2. FIELD OF INVENTION (1) Field of Invention (2) Field of Invention (3) Field of Invention (4) Field of Invention	
3. SUMMARY OF THE INVENTION (1) Summary of the Invention (2) Summary of the Invention (3) Summary of the Invention (4) Summary of the Invention	
4. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS (1) Brief Description of the Drawings (2) Brief Description of the Drawings (3) Brief Description of the Drawings (4) Brief Description of the Drawings	
5. REFERENCE TO THE PRIOR ART (1) Reference to the Prior Art (2) Reference to the Prior Art (3) Reference to the Prior Art (4) Reference to the Prior Art	
6. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
7. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
8. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
9. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
10. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
11. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
12. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
13. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
14. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
15. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
16. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
17. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
18. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
19. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
20. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
21. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
22. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
23. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
24. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
25. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
26. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
27. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
28. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
29. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
30. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
31. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
32. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
33. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
34. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
35. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
36. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
37. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
38. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
39. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
40. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
41. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
42. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
43. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
44. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
45. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
46. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
47. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
48. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
49. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
50. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
51. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
52. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
53. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
54. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
55. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
56. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
57. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
58. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
59. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
60. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
61. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
62. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
63. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
64. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
65. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
66. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
67. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
68. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
69. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
70. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
71. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
72. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
73. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
74. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
75. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
76. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
77. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
78. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
79. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
80. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
81. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
82. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
83. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
84. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
85. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
86. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
87. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
88. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
89. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
90. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
91. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
92. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
93. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
94. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
95. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
96. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
97. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
98. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
99. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	
100. STATE OF THE ART (1) State of the Art (2) State of the Art (3) State of the Art (4) State of the Art	

特表昭61-500914(4)

## ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. JCT/JP 8400436 (EA 8570)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EPO file on 11/01/85.

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2512041	29/04/83	GB-A- 2109231 GB-A- 2238984	01/06/83 01/06/83

For more details about this Annex see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/83

## 第1頁の続き

⑥Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/135	A E K	
// C 07 C 93/08		7162-4H
(A 61 K 31/135 31:57)		7252-4C

⑦発明者 クテン、フレデリク フランス、エフ-75005 パリ(セーヌ)、アベニユ デ ゴブリ  
ン 6